

FLÁVIA CLARISSA BORTOLINI BOLZANI

RELAÇÃO ENTRE IMUNIZAÇÃO CONTRA *Haemophilus influenzae* TIPO B E A INCIDÊNCIA DE MENINGITE POR *Haemophilus influenzae* TIPO B NO ESTADO DE SANTA CATARINA

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do curso de graduação em Medicina

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

FLÁVIA CLARISSA BORTOLINI BOLZANI

RELAÇÃO ENTRE IMUNIZAÇÃO CONTRA *Haemophilus influenzae* TIPO B E A INCIDÊNCIA DE MENINGITE POR *Haemophilus influenzae* TIPO B NO ESTADO DE SANTA CATARINA

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do curso de graduação em Medicina

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson J. Cardoso
Orientador: Dr. Marco Aurélio Peres

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

Bolzani, Flávia Clarissa Bortolini.

Relação entre a imunização contra *Haemophilus influenzae* tipo B e a incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B no Estado de Santa Catarina / Flávia Clarissa Bortolini Bolzani – Florianópolis, 2004
19p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. *Haemophilus influenzae* tipo B. 2. meningite. 3. vacinas anti-*Haemophilus*.

SUMÁRIO

RESUMO.....	III
SUMMARY.....	IV
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	4
3. MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	7
5. DISCUSSÃO.....	11
NORMAS ADOTADAS.....	14
REFERÊNCIAS.....	15
APÊNDICE.....	19

RESUMO

Objetivo: Determinar o número de casos confirmados de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) no estado de Santa Catarina e registrados junto à Secretaria de Saúde do Estado – Departamento de Vigilância Epidemiológica (DVE) entre os anos de 1990 e 2003, e correlacioná-los com a introdução da vacina contra este agente.

Métodos: foi realizado um estudo epidemiológico populacional dos casos de meningites bacterianas notificados entre residentes do estado de Santa Catarina, Brasil, abrangendo todas as idades, no período de 01/01/1990 até 31/12/2003. Baseia-se em dados do Departamento de Meningites da Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina (vinculada à Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina), relatados entre casos provenientes de pacientes hospitalizados, atendimento em pronto-socorros, certificados de óbito, autópsias ou atendimentos em ambulatorios. Além dos coeficientes de incidência de meningite por todos os agentes etiológicos, foram analisados também os coeficientes de incidência de meningite por Hib, e separadamente, destes dois tipos de afecção nos menores de 5 anos.

Resultados: No período de 14 anos, dos 18.973 casos de meningite notificados no estado, 496 foram casos de meningite por Hib, confirmados através de bacterioscopia, teste do látex ou cultura líquida. Os coeficientes de meningite por Hib decresceram a partir do ano de 1999, quando foram constatados 0,94 casos/10⁵; em 2000 foram 0,15 casos/10⁵; em 2001, 0,06 casos/10⁵, em 2002, 0,05 casos/10⁵ e em 2003, 0,09 casos/10⁵. Comportamento semelhante foi notado no caso da meningite por Hib em menores de 5 anos: em 1999 foram 1,83 casos/10⁵, em 2000 foram 0,26 casos/10⁵, em 2001, 0,51 casos/10⁵ e em 2002, 0,50 casos/10⁵.

Conclusão: Houve uma redução nos coeficientes de incidência de meningite por Hib na população geral e nos menores de 5 anos no estado de Santa Catarina a partir de 1999. Existe uma correlação temporal entre este fato e a introdução da vacina contra o Hib no estado.

SUMMARY

Objective: To determine the number of confirmed cases of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in a geographically defined region in Brazil (the state of Santa Catarina), registered by the Santa Catarina Health Department from 1990 to 2003, and confront them to the introduction of the vaccine against this agent.

Methods: Population-based epidemiological study of all cases of bacterial meningitis reported among residents of Santa Catarina, Brazil, covering all ages, during the period of 01/01/1990 up to 31/12/2003, using comprehensive surveillance records compiled by the Santa Catarina Health Department from cases reported among hospital inpatients, outpatients, emergency room visits, death certificates, and autopsy reports. Apart from the incidences of meningitis caused by any agent, it has been analysed the incidence of Hib meningitis, and separately, the incidence of both these diseases in children at age under 5.

Results: In the 14 year period, from the 18.973 cases of meningitis reported, 496 were caused by Hib, confirmed by culture or latex assay or a gram stain, which have permitted to identify Hib. The incidence coefficients of Hib meningitis have decreased since 1999, when 0.94 cases/ 10^5 occurred; in 2000 there were 0.15 cases/ 10^5 ; in 2001, 0.06 cases/ 10^5 , in 2002, 0.05 cases/ 10^5 and in 2003, 0.09 cases/ 10^5 . Something similar occurred to Hib meningitis in children under 5 years old: in 1999 there were 1.83 cases/ 10^5 , in 2000 there were 0.26 cases/ 10^5 , in 2001, 0.51 cases/ 10^5 and in 2002, 0.50 cases/ 10^5 .

Conclusion: It has been noticed a decrease on incidence coefficients of Hib meningitis among general population and in children under 5 years old in Santa Catarina since 1999. There is a relationship between this fact and the introduction of Hib vaccine in this Brazilian state.

1. INTRODUÇÃO

O *Haemophilus influenzae* (Hib) é uma bactéria gram-negativa, anaeróbica facultativa, geralmente encontrada na forma de cocobacilo. Pode ser classificada em capsulada ou não-capsulada, de acordo com a presença ou não de uma cápsula polissacarídica. As duas formas são encontradas comumente na flora bacteriana respiratória dos humanos, sendo que esta colonização ocorre no início da vida, pelo contato com pequenas quantidades de secreção respiratória. Na maioria dos casos o portador é assintomático, mas serve como fonte de infecção para outros indivíduos.^{1,2,3,4}

As formas não-capsuladas tendem a causar acometimento local, infecções não invasivas. As formas capsuladas, porém, podem chegar à corrente sangüínea causando doença invasiva, manifestada na forma de meningites, epiglottites, pneumonias, celulites e artrites sépticas. São conhecidos seis sorotipos de formas capsuladas, denominadas de a, b, c, d, e, f. Destas, o sorotipo b é o agente etiológico da grande maioria das patologias graves causadas pelo *Haemophilus influenzae*.^{5,6,7}

Vários fatores contribuem para a resistência de um indivíduo a infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b. Entre estes, um salienta-se por sua importância na imunidade: é o anticorpo anti-PRP. Esta sigla refere-se ao polirribosil-ribitol-fosfato, polímero constituinte da cápsula polissacarídica do Hib, muito imunogênica em adultos. Assim, a presença de anti-PRP em grande quantidade reflete diretamente uma resistência exacerbada ao Hib.^{8,9,10}

Em crianças, a resposta imune ao PRP é muito variável, geralmente com curta duração e sem memória, justificando o fato de que a maioria dos casos de doença invasiva por Hib ocorre antes dos 5 anos de idade, quando grande parte dos indivíduos já desenvolveu imunidade natural pelo contato com a bactéria ou com outros microorganismos determinantes de reação cruzada. Vale ressaltar que, até os dois meses de idade, a suscetibilidade do indivíduo ao Hib é baixa, uma vez que permanecem em seu organismo os anticorpos maternos. Daí em diante, estes níveis começam a cair até os dois anos de idade, quando inicia-

-se a produção própria de anticorpos. Logo, deduz-se o porquê da alta incidência de doença invasiva em menores de 24 meses.^{2,5}

A meningite é a forma de doença invasiva por Hib mais comum, representando cerca de 60% dos casos.⁹ É também a forma com a maior taxa de mortalidade e seqüelas, respectivamente 5-8% e 30% dos casos.¹¹ Entre as formas de doença invasiva, a meningite destaca-se pelo fato de apresentar a menor dificuldade técnica para identificação de agente etiológico, o que acaba por facilitar a aferição de sua incidência para posterior comparação entre populações.^{5,12}

Anteriormente ao advento da vacina anti-Hib, a bactéria era responsável por cerca de três milhões de casos de doença invasiva e por mais de 400 a 700 mil mortes por ano no mundo.¹³

Na década de 70, Peltola e cols, na Finlândia, desenvolveram uma vacina baseada em PRP purificado. Ela revelou-se eficaz em crianças acima de 18 meses, mas não nas menores, quando realmente a sua ação seria necessária.^{14,15} Outros estudos posteriores mostraram, inclusive, que a eficácia esta vacina era muito variável, inclusive nos maiores de 18 meses.^{16,17,18}

Mais pesquisas sucederam-se e, na década de 80, surgiu a segunda geração de vacinas anti-Hib, aquelas cuja fórmula era baseada na conjugação do PRP com proteínas carreadoras. Várias proteínas carreadoras foram pesquisadas: o toxóide diftérico, uma variante do toxóide diftérico não tóxica, o toxóide tetânico e a proteína externa da *Neisseria meningitidis* tipo b. Todas elas mostraram-se mais eficazes na indução da produção de anticorpos, sendo melhores inclusive para indivíduos abaixo de 18 meses de idade, já que têm a capacidade de induzir nestes resposta com anticorpos e memória imunológica.^{11,19}

Vários países testemunharam a queda vertiginosa da incidência de meningite por Hib após a instituição da vacina conjugada em seus calendários vacinais.^{20,21,22,23,24,25,26} Notou-se inclusive uma redução significativa no número total de casos de meningite bacteriana, já que em porcentagens maiores ou menores de acordo com o local, o Hib, antes do advento da vacina, era um dos principais agentes etiológicos da meningite bacteriana.^{27,28} Além de prevenir a infecção pela bactéria nos vacinados, reduziu-se os números de portadores, assim diminuindo a transmissão entre indivíduos.^{29,30}

No Brasil, a vacina contra o Hib só foi incluída no Programa Nacional de Imunizações em 1999.³¹ No estado de Santa Catarina, mais precisamente em Florianópolis, seu uso foi

iniciado antes, em 1998. Sua administração foi instituída da seguinte forma: para menores de 1 ano, eram feitas 3 doses, aos 2, 4 e 6 meses. Entre 1 e 2 anos, apenas uma dose.^{32,33} Em 1999, de acordo com o regime adotado em todo o país, introduziu-se a vacina no calendário vacinal obrigatório e ampliou-se o esquema da dose única para as crianças de 1 a 5 anos.^{31,34}

Este trabalho tem como objetivo principal analisar a incidência de meningite causada por Hib em Santa Catarina no período que antecedeu a introdução da vacina e no período seguinte a ela, testando se houve uma mudança significativa nos coeficientes de incidência no decorrer dos anos. Buscar-se-á conhecer também a real repercussão da meningite por Hib no número total de casos de meningite no estado, analisando se houve ou não redução de casos desta patologia após a introdução da vacina contra o Hib.

2. OBJETIVOS

1. Determinar o número de casos confirmados de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B no estado de Santa Catarina, registrados junto à Secretaria de Saúde do Estado.
2. Correlacionar o número de registros de casos confirmados de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B antes e após a introdução da vacina contra este agente.

3. MÉTODOS

Este estudo tem a característica de ter um delineamento retrospectivo longitudinal populacional baseando-se em uma revisão dos registros de casos de meningite por Hib no Departamento de Meningites da Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina (vinculada à Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina), feitos no período de 01/01/1990 até 31/12/2003.

É normatizado que todos os casos de meningite devem ser reportados ao Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina. Todos os casos de meningite de pacientes internados, atendidos em serviços de emergência ou em ambulatorios e certidões de óbito foram registrados em formulários padronizados. Entre as informações coletadas estavam: data de notificação, idade do paciente, contato prévio com caso similar, manifestações clínicas, dados laboratoriais, diagnóstico final e critérios usados para este diagnóstico.

Todos os dados a partir de 1994 foram computados regionalmente e centralizados pela Coordenadoria de Vigilância em Saúde, através de um banco de dados de notificação (SINAN – Sistema de Informações de Agravos de Notificação).

A Secretaria de Saúde de Santa Catarina cedeu uma cópia do banco de dados (SINAN) com dados referentes à meningite para este estudo. Para os dados relacionados aos anos de 1990 a 1994, foram acessados os formulários correspondentes aos casos da doença.

Respeitando todos os procedimentos éticos, este estudo revisou todos os casos de meningites reportados em Santa Catarina em indivíduos de todas as idades, notificados entre 01/01/1990 e 31/12/2003. Todos os casos de residentes em Santa Catarina que eventualmente foram detectados por profissionais fora do estado foram incluídos, já que seu processo de investigação completo e medidas de controle são responsabilidade da Secretaria de Saúde de Santa Catarina. Casos de residentes fora de Santa Catarina foram excluídos. Data de notificação, idade do paciente, dados laboratoriais, diagnóstico final e critérios usados para diagnóstico foram extraídos, revistos e analisados.

Os critérios de confirmação de diagnóstico para meningite por Hib incluem pelo menos um dos seguintes:

1. bacterioscopia do liquor revelando cocos gram-negativos;
2. teste do látex positivo para Hib;
3. cultura positiva para Hib.

Dados coletados de quatorze anos foram analisados neste estudo. A incidência total foi calculada em número de casos por cem mil de habitantes de acordo com a população do Estado de Santa Catarina nestes anos (dados fornecidos pelo IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística).

Testes estatísticos foram realizados, com a construção de diagramas de controle e estabelecimento de níveis superior e inferior do nível endêmico no período. Isto se fez inicialmente com o cálculo da média dos coeficientes de incidência nos anos enquadrados entre 1990 e 1999. Tendo-se a média, foi possível calcular o desvio padrão (DP) da amostra, bem como o nível endêmico no período, que consiste no intervalo compreendido entre a média anual somada a 1,96 vezes o DP e a média anual subtraída de 1,96 vezes o DP. Devido à indisponibilidade de dados, não foi possível considerar períodos anteriores para o cálculo do nível endêmico. Anos posteriores não foram incluídos, pois estão situados após a introdução da vacina no estado, e, sendo assim, não devem fazer parte do mesmo conjunto de dados que os anteriores.

Na análise dos dados referentes à meningite por Hib exclusivamente, foi realizada a padronização dos resultados pelo método direto, considerando como padrão os coeficientes de incidência desta doença no ano de 1996, quando foi realizado um dos censos populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (vide apêndice – tabela 1). O intuito desta medida é possibilitar a observação de possíveis alterações na composição etária da população, que poderiam afetar os coeficientes de incidência se houvesse alteração na proporção de menores de 5 anos em relação ao restante da população. Isto porque, como explicado anteriormente, a meningite por *Haemophilus* afeta mais os indivíduos nesta idade.

4. RESULTADOS

Nestes 14 anos analisados, 18.973 casos de meningite foram confirmados em Santa Catarina. Destes, 496 foram casos de meningite por Hib, confirmados através de bacterioscopia, teste do látex ou cultura líquórica. O gráfico abaixo (figura 1), mostra ano a ano os coeficientes de incidência de meningite de todas as naturezas etiológicas.

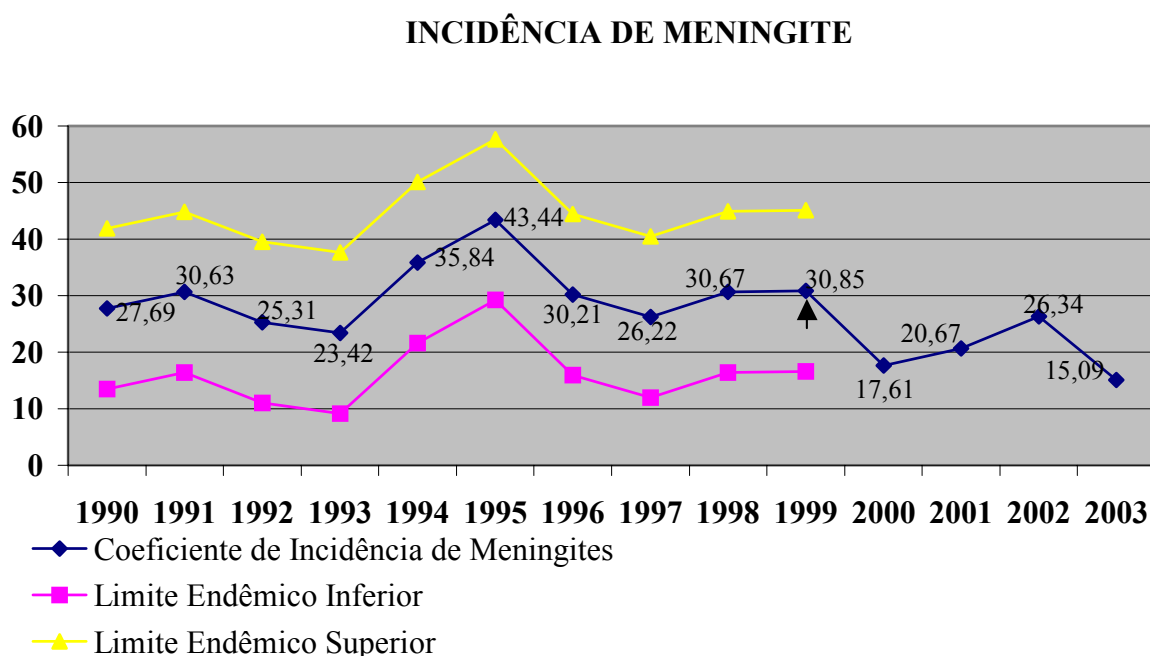


Figura 1: Distribuição anual dos coeficientes de incidência de meningite, por 10^5 habitantes do estado de Santa Catarina. A seta indica o ano de introdução da vacina no calendário vacinal do estado de Santa Catarina.

Houve um máximo de 2101 casos de meningite em 1995, resultando em um coeficiente de incidência de 43,44 casos/ 10^5 habitantes. O mínimo foi observado em 2003, com 15,09 casos/ 10^6 habitantes (número absoluto de 861 casos).

Em relação à meningite causada por Hib, a disposição de casos confirmados por número de 100.000 habitantes, anualmente, revela-se da seguinte forma (figura 2).

INCIDÊNCIA DE MENINGITE POR HIB

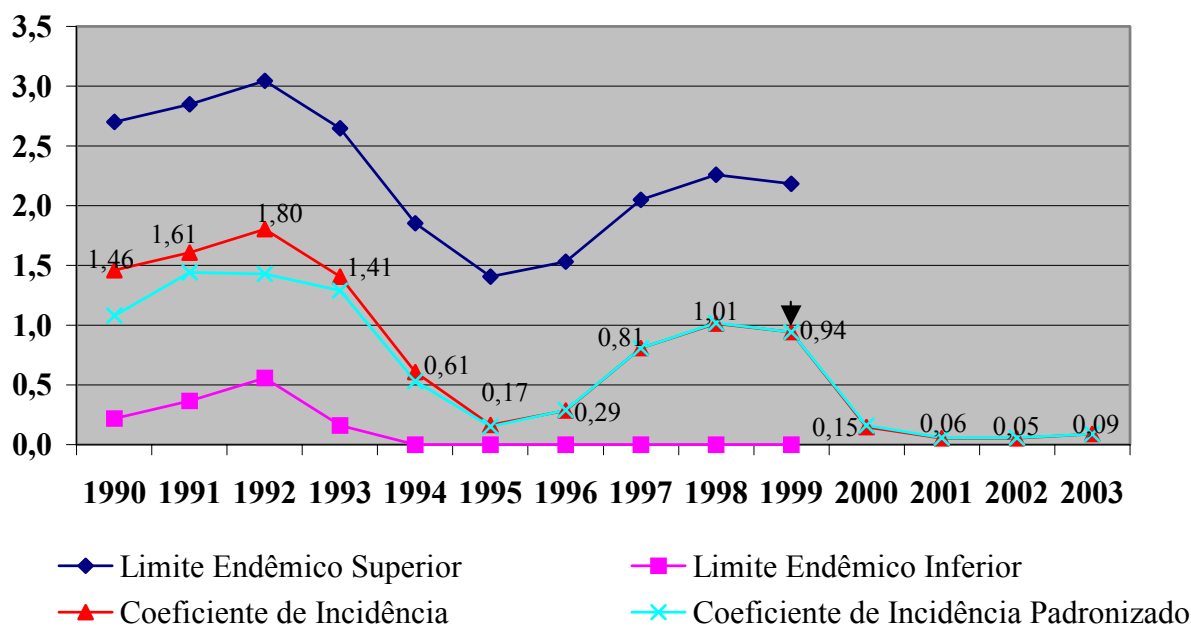


Figura 2: Distribuição anual dos coeficientes de incidência de meningite por Hib (casos confirmados) em 10^5 habitantes do estado de Santa Catarina. Uma vez que esta é uma doença predominante na faixa etária dos menores de 5 anos, está representado também o coeficiente de incidência padronizado. A seta indica o ano de introdução da vacina no calendário vacinal do estado de Santa Catarina

Considerando apenas os casos confirmados de meningite por Hib em pacientes de todas as idades, o coeficiente de incidência máximo ocorreu em 1992, com 1,80 casos/ 10^5 habitantes, e o mínimo em 2002, com 0,05 casos/ 10^5 habitantes. Nota-se uma linha decrescente a partir de 1999, com 0,94 casos/ 10^5 habitantes, acentuando-se em 2000 com 0,15 casos/ 10^5 habitantes, 0,06 casos/ 10^5 habitantes em 2001 e 0,05 casos/ 10^5 habitantes em 2002. Em 2003, registrou-se uma elevação pouco significativa em relação a 2002: o coeficiente de incidência foi igual a 0,09 casos/ 10^5 habitantes. É interessante observar a linha que representa o coeficiente de incidência padronizado (vide tabela 1 – apêndice). Apesar de mostrar coeficientes de incidência inferiores até 1993, a partir deste ano ela acompanha intimamente a linha de coeficientes de incidência reais.

É conveniente observar também o comportamento dos coeficientes de incidência de meningite nos menores de cinco anos. Quando analisamos a incidência dos casos de meningite sem restrição de agente etiológico, a curva posiciona-se da forma vista no seguinte gráfico (figura 3)

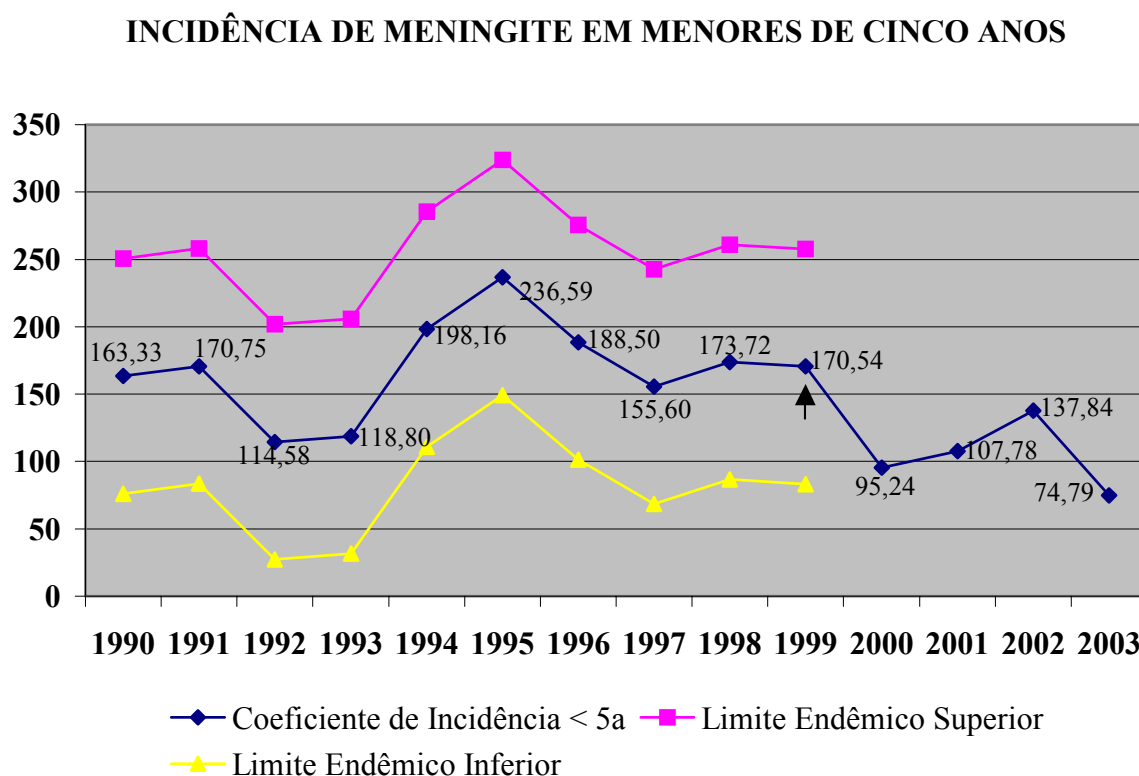


Figura 3: Distribuição anual dos coeficientes de incidência de meningite em 10^5 indivíduos menores de 5 anos, no estado de Santa Catarina. A seta indica o ano de introdução da vacina no calendário vacinal do estado.

Observando o gráfico acima, nota-se que a curva de incidência de meningite em menores de 5 anos não extrapola os limites endêmicos em nenhum momento. O coeficiente mínimo foi registrado em 2003, com 74,79 casos/ 10^5 , e o máximo em 1995, correspondente a 236,59 casos/ 10^5 .

É interessante observar, por fim, a curva de incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* nas crianças menores de 5 anos, população que normalmente é mais afetada por esta doença. Isto está explicitado na página seguinte, no gráfico 4.

Nele nota-se que o coeficiente de incidência de meningite por Hib em menores de 5 anos atingiu um pico máximo em 1991, com 15,22 casos/10⁵ indivíduos da população estudada. A incidência mínima foi relatada em 2001, com 0,26 casos/10⁵.

INCIDÊNCIA DE MENINGITE POR HIB EM MENORES DE CINCO ANOS

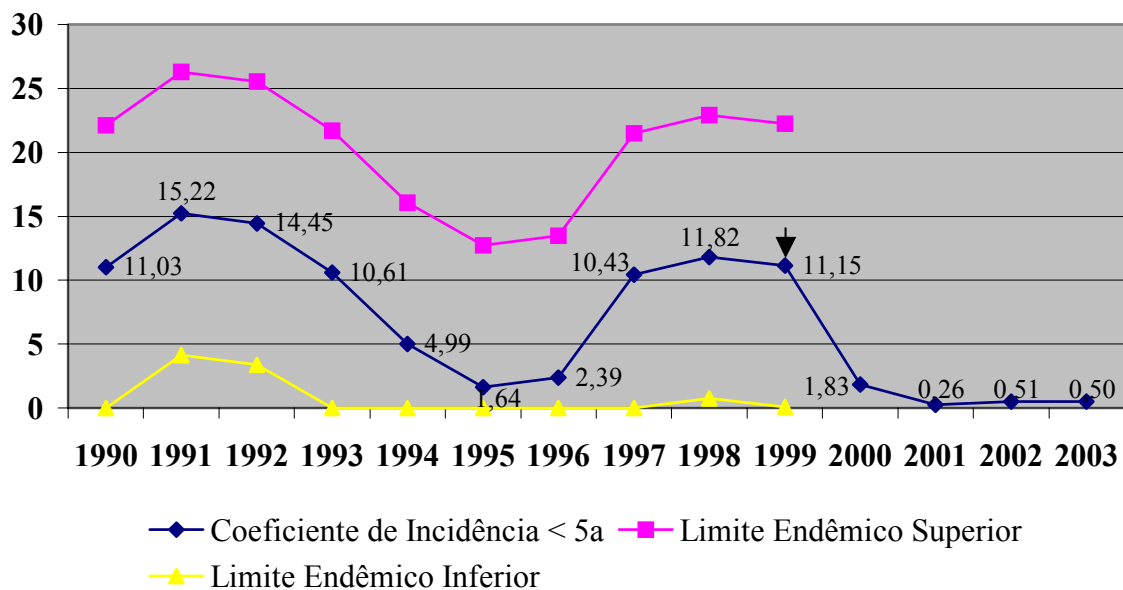


Figura 4: Coeficientes de incidência de meningite por Hib nas crianças menores de cinco anos, em Santa Catarina, em casos/10⁵ indivíduos. A seta indica o ano de introdução da vacina anti-Hib no estado.

5. DISCUSSÃO

Em diversas localidades onde seu uso já foi implementado há tempo, a vacina conjugada contra o Hib provou ser adequadamente imunogênica.^{11,35} Ficaram evidentes sua eficácia, eficiência e efetividade, ou seja, o emprego deste imunógeno é exeqüível e capaz de reduzir a incidência de meningite por Hib tanto nos pacientes vacinados quanto nos não vacinados,^{35,36} com um custo razoável e compensador. Isto tudo não apenas considerando o imunógeno, mas também o material usado para sua aplicação, as campanhas de sua divulgação e o tratamento dos seus possíveis efeitos colaterais.^{20, 21,22, 23, 24, 25, 26, 37, 38, 39, 40, 41}

Neste trabalho, pudemos perceber que houve uma queda significativa nos coeficientes de incidência de meningite por Hib em Santa Catarina depois de 1998. Em relação a 1999, houve uma queda de 84,17% no número de casos por 10⁵ habitantes em 2000. O declínio persistiu em 2001 (queda de 63,09%) e 2002 (queda de 1,82%). Em 2003, houve um aumento de 61,36% em relação a 2002, porém o coeficiente de incidência continuou apresentando-se abaixo de limite endêmico inferior, o que revela que o número de casos por 10⁵ continuou significativamente baixo. É possível notar que também entre os com menos de 5 anos houve uma queda acentuada na incidência de meningite por *Haemophilus* tipo b após 1998.

Convém observar que 1999 foi o ano em que se introduziu esta vacina no calendário vacinal do estado.³² Em 1999, a cobertura vacinal foi modesta, de 4,46 terças doses aplicadas por 100.000 crianças abaixo de um ano. Já em 2000, a cobertura atingiu o valor de 109,76, em 2001 foi de 98,48 e em 2002 caiu para 32,65.³² Os dados referentes ao ano de 2003 não estavam disponíveis até a apresentação deste trabalho.

Observando esta coincidência de fatos, pode-se propor a hipótese de causa e efeito entre eles. Porém, o tipo de método empregado neste trabalho não permite fazer afirmação nenhuma neste sentido, pois além da introdução da vacina, vários fatores

não analisados por este trabalho são capazes de influir sobre a incidência desta patologia.

Uma possibilidade que deve ser levada em conta é a da variação interanual: poder-se ia propor que neste período observado, a meningite por Hib tornou-se menos freqüente, independentemente da introdução da vacina. A única forma de excluir esta hipótese seria observando-se a incidência da doença por um período maior pós-vacina.⁴²

Outra possível causa para o declínio da incidência seria a melhoria das condições sócio-econômicas e culturais da população do estado, já que a incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b é diretamente influenciada por fatores como falta de higiene e famílias numerosas que compartilham pequenos espaços.^{35,42} Todavia, não há nenhuma evidência de alteração significativa neste aspecto no período relacionado.

Prematuridade, dismorfismos, atrasos de desenvolvimento, síndrome de Down, neutropenia, deficiências de imunoglobulinas e deficiência de fatores de complemento são condições clínicas que predisõem ao desenvolvimento de meningite por Hib.¹¹ Assim, poder-se-ia sugerir a possibilidade de ter havido uma redução significativa na incidência de uma ou várias destas afecções, refletindo numa queda na incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. No entanto, não há registros científicos que possam dar suporte a esta possibilidade.

Infecções do trato respiratório superior podem facilitar a transmissão do Hib por aumentar a produção de secreções, que são o veículo de transmissão desta bactéria. Exposição a fumaça ou outros irritantes do trato respiratório podem facilitar a colonização por Hib e aumentar o risco de desenvolvimento de doença após a colonização. Qualquer variação na ocorrência de um destes, então, poderia ter interferido na incidência de meningite por Hib neste período.³⁵

Além de discutir estes fatores diferentes da vacina e capazes de reduzir a incidência, é preciso considerar os problemas relacionados ao método empregado neste trabalho, pois eles têm um potencial claro para afetar os resultados mostrados, e logo, qualquer conclusão vinda deles.

Primeiramente, é importante considerar que, mesmo tendo sido obtidos em registros de um órgão público de competência indubitável, os dados utilizados são

dados secundários. Diante da hipótese diagnóstica de um caso de meningite, um médico de qualquer localidade do estado é compelido a notificar a suspeita, já que a meningite por Hib é considerada agravo de notificação compulsória. A partir daí, todos os passos da investigação médica são registrados pela Divisão de Meningites do Departamento de Vigilância Epidemiológica (DVE-DM) do estado. A realização de bacterioscopia, cultura e exame do látex em Santa Catarina é centralizada pelo LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública de Santa Catarina, que também é encarregado de enviar os resultados à DVE-DM, onde os dados estão disponíveis em formulários e, a partir de 1994, também registrados em computador. Neste longo caminho que percorrem os dados, várias falhas de registro e diagnóstico podem ocorrer, resultando em erros. A subnotificação de casos é sabidamente uma realidade; existem problemas clínicos e bacteriológicos para diagnosticar o Hib; o preenchimento correto dos formulários nem sempre acontece. Porém, espera-se que estas falhas tenham ocorrido aleatoriamente, sem prejudicar os resultados obtidos.

A conclusão a que se é possível chegar é que houve um claro declínio das incidências de meningite por Hib, chegando a refletir nas incidências de meningite totais, e que esta queda coincide temporalmente com o período de utilização do imunógeno contra Hib.

NORMAS ADOTADAS

Adotou-se para a realização deste trabalho a Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de graduação em Medicina, conforme resolução nº 001/2001, aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de graduação em Medicina em 05 de julho de 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geme III JWS. *Haemophilus influenzae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 1019-1027.
2. Ward JI, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae*. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 1464-1482.
3. Aniansson G, Alm B, Andersson B, Larsson P, Nylén O, Peterson H, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. J Infect Dis 1992; 165(suppl 1): S38-42.
4. Farley MM, Stephens DS. Pathogenic events during *Haemophilus influenzae* type b infection of human nasopharyngeal mucosa. J Infect Dis 1992; 165(suppl 1): S109-110.
5. Funkhouser A, Steinhoff MC, Ward J. *Haemophilus influenzae* disease and immunization in developing countries. Rev Infect dis 1991; 13(suppl 6): S542-554.
6. Wener JD, Pierce R, Deaver K, Franklin R, Bosley G, Pigott N, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population base evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. J Infect Dis 1992; 165(suppl 1): S34-35.
7. Munson RS, Kabeer MH, Lenoir AA, Granoff DM. Epidemiology and prospects for prevention of disease due to *Haemophilus influenzae* in developing countries. Rev Infect dis 1989 May-June; 11(suppl 3): S588-597.
8. Mäkelä PH, Takala Ak, Peltola H, Eskola J. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type B disease. J Infect Dis 1992; 165(suppl 1):S2-6.
9. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 7th ed. Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services; 2002. p. 83-95.
10. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent response to polysaccharide antigens. J Infect Dis 1992; 165(suppl 1): S49-52.

11. Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type B. JAMA 1996 October 9; 276(14):1181-1185.
12. Bouskela MAL, Grisi S, Escobar AMU. Aspectos epidemiológicos da infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B. Ver Panam Salud Publica 2000; 7(5):332-339.
13. WHO. Global programme for vaccines and immunizations: WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccines. Wkly Epidemiol Rec 1998; 73: 64-67.
14. Peltola H, Käyhty H, Sivonem A, Mäkelä PH. *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100.000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. Pediatrics 1977 November; 60(5): 730-737.
15. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Mäkelä H. Prevention of *Haemophilus influenzae* type B bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984 June 14 310(24):1561-66.
16. Osterholm MT, Rambech JH, White KE, Jacobs JL, Pierson LM, Neaton JD, et al. Lack of efficacy of *Haemophilus b* polysaccharide vaccine in Minnesota. JAMA 1988 September 9; 260(10): 1423-28.
17. Shapiro ED, Murphy TV, Wald ER, Brady CA. The protective efficacy of *Haemophilus B* polysaccharide vaccine. JAMA 1988 September 9; 260(10): 1419-22.
18. Harrison LH, Broome CV, Hightower AW, Hoppe CC, Makintube S, Sitze SL. A day care-based study of the efficacy of *Haemophilus b* polysaccharide vaccine. JAMA 1988 September 9; 260(10): 1413-1418.
19. Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type B vaccines: history, choice and comparisons. Pediatr Infect Dis J 1998 September; 17(suppl): S113-116.
20. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type B disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide and a decade after the advent of conjugates. Clin Microb Rev 2000 April; 13(2): 302-317.
21. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jonsdottir KE, Nokleby H, Romanus V. Perspective: a five country analysis of the impact of four different *Haemophilus*

- influenzae* type B conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* 1999; 179: 223-229.
22. Adegbola RA, Usen SO, Weber M, Loyd-Evans N, Jobe K, Mulholland K, et al. *Haemophilus influenzae* type B meningitis in Gambia after the introduction of conjugate vaccine [letter]. *Lancet* 1999 September 25; 354: 1091-1092.
 23. Hargreaves RM, Slack MPE, Howard AJ, Anderson E, Ramsay ME. Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *Brit Med J* 1996; 312: 160-161.
 24. Centers for Disease Control. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type B invasive disease among infants and children – United States, 1998-2000. *MMWR* 2002 March 22; 51(11): 234-237.
 25. Lagos R, Levine OS, Avenda OA, Horwitz I, Levine M. The introduction of routine *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine in Chile: a framework for evaluating new vaccines in newly industrializing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998 September; 17(suppl): S139-148.
 26. Jonsdottir K, Steingrimsen O, Olafsson O. Immunization of infants in Iceland against *Haemophilus influenzae* type B [letter]. *Lancet* 1992 July 25; 340: 252-3.
 27. Swartz MN. Bacterial meningitis. In: Goldman L., Bennett JC. *Cecil textbook of medicine*. 21th ed. Philadelphia: Guanabara Koogan; 2000. p. 1835-1844.
 28. Weiss DP, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saude Publica*. 2001 Jun;35(3):249-55.
 29. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, Deaver KA, Harvey C, Plikaytis BD, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type B in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type B vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:589-593.
 30. Takala AK, Eskola J, Linonen M, Käyhty H, Nissinen A, Pekkanen E, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type B (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164: 982-986.
 31. Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica/ Secretaria Municipal de Saúde e Desenvolvimento Social/ Prefeitura Municipal de Florianópolis [circular]. junho 1999.

32. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil. Brasília: 2001.
33. Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica/ Secretaria Municipal de saúde e Desenvolvimento social/ Prefeitura Municipal de Florianópolis. Vacina contra doença por *Haemophilus influenzae* tipo B. junho 1998.
34. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Subgerência de Controle de Meningites; 2002.
35. Levine O, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:95-113.
36. Steinhoff M, Goldblatt D. Conjugate Hib vaccines. *Lancet*. 2003 Feb ;361(9355):360-1.
37. Wilson N, Mansoor O, Wenger J, Martin R, Zanardi L, O'Leary M, et al. Estimating the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease burden and the impact of Hib vaccine in Fiji. *Vaccine* 2003 May 26th; 21 (17-18): 1907-12.
38. Dickinson FO, Pérez AE, Galindo MA, Quintana I. Impacto de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(3): 196-73.
39. Ruocco G, Curto s, Savio M, Laurani H, Frocht R. Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Uruguay: experience and impact. *Rev Panam Salud Publica* 1999 Mar; 5(3): 197-9.
40. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children -- United States, 1998-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 Mar 22;51(11): 234-7.
41. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Sep;17(9 Suppl): S117-22.
42. Shery B, Emanuel I, Kronmal RA, Smith AL, Char LF, Gale JL, et al. Interannual variation of the incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *JAMA* 1989 April 7; 261 (13): 1924-1929.

APÊNDICE

Tabela 1 – Cálculo do Coeficiente de incidência padronizado por idade, usando o método direto, com as populações de 1996 tomadas como base.

Ano	População < 5 anos	População > 5 anos	Coeficiente de incidência em < 5 anos	Coeficiente de incidência em > 5 anos	Coeficiente de incidência na pop geral	Coeficiente de incidência padronizado
1990	498451	3953699	11,03	0,25	1,46	1,08
1991	400905	4141089	15,22	0,29	1,61	1,44
1992	477636	4124762	14,45	0,34	1,81	1,43
1993	414557	4282637	10,61	0,51	1,40	1,29
1994	420865	4347090	4,99	0,16	0,61	0,53
1995	426902	4409686	1,64	0,023	0,16	0,15
1996	377193*	4498051*	2,39	0,11	0,29	0,29
1997	383674	4574636	10,43	0	0,81	0,81
1998	389144	4639121	11,82	0,11	1,05	1,02
1999	394635	4703805	11,15	0,08	0,94	0,94
2000	383236	4973124	1,83	0,02	0,15	0,16
2001	389680	5059022	0,26	0,04	0,05	0,06
2002	395386	5132332	0,51	0,02	0,05	0,06

* População de 1996, base de cálculo de padronização dos coeficientes de incidência